Münster i/W. 1934. No 263

Med Diss.

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

Ueber das Zusammenwirken von Coffein und Natriumsalizylat auf die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Vorgelegt von

Heinz Wibbeke

Zahnarzt

aus Recklinghausen.

1934

Druckausführung Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Prof. Dr. Klinge

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

Korreferent: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Ueber das Zusammenwirken von Coffein und Natriumsalizylat auf die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe.

Die Frage nach dem Mechanismus antagonistischer Giftwirkung ist in letzter Zeit mehrfach bearbeitet worden. So z. B. die gleichzeitige Wirkung von Nikotin und Atropin (Holl[1]), die Wirkungen von Calcium und Magnesium (Korves[2]) und Niermann[3]), Coffein mit verschiedenen Digitalisglykosiden (Schäfer[4]), Dopmeyer[5]), Bumiller[6]), Frye[7]), Krüger[8]) und Th. Meyer[9]).) In allen diesen Fällen hat sich gezeigt, daß die gleichzeitige Zugabe zweier Stoffe keineswegs zu einer Gesamtwirkung führt, die aus den Einzelwirkungen berechnet werden kann. Wenn irgend ein Stoffwechselvorgang durch zwei Gifte in entgegengesetzter Richtung beeinflußt wird, so braucht ihre gleichzeitige Einwirkung keineswegs in einer gegenseitigen Aufhebung zu bestehen. Wird ein Stoffwechselvorgang von zwei Giften in der gleichen Richtung verändert, so kommt es bei gleichzeitiger Einwirkung beider Gifte durchaus nicht zu einer additiven Verstärkung dieser Gifte, sondern es kann eine nicht voraussehbare, ganz andersartige Wirkungsrichtung und Wirkungsstärke zur Beobachtung kommen. Im Folgenden sollen zwei Stoffe untersucht werden, die für sich allein die Stoffwechselvorgänge oft in der gleichen Richtung beeinflussen, die aber sich funktionell als Antagonisten gegenseitig in ihren Wirkungen aufheben: das Coffein und das Natriumsalizylat. Bekanntlich wird die Coffeinstarre der Muskulatur durch Salizylat

---

[1]) Holl, F.: Inaugural-Dissertation, Münster 1934.
[2]) Korves: ebenda (im Druck).
[3]) Niermann: ebenda (im Druck).
[4]) Schäfer: ebenda 1934.
[5]) Dopmeyer: ebenda 1934.
[6]) Bumiller: ebenda (im Druck).
[7]) Frye: ebenda (im Druck).
[8]) Krüger: ebenda (im Druck).
[9]) Th. Meyer: ebenda (im Druck).

aufgehoben, und es ergab sich die Frage, wie sich die gleichzeitige Einwirkung beider Stoffe am Gewebsstoffwechsel auswirkt. Gegenstand der folgenden Untersuchungen sind die Dehydrierungsvorgänge, ihre Beeinflussung durch Coffein und Natrium salizylicum allein und beim Zusammenwirken beider Stoffe. Die Coffeinwirkung wurde bereits früher von Tetenberg[10]) und die Salizylatwirkung von Weisse[11]) untersucht. Die Versuchsanordnung war die in diesem Institut übliche. Das Coffein wurde in Form von Coffeinum purum und die Salizylsäure in Form von Natriumsalizylat verwendet.

Versuchsserie I.

Die Dehydrierungsvorgänge im frischen Sklettmuskel vom Kaninchen und Rind werden durch Coffein und Natrium salizylicum in entgegengesetzter Richtung beeinflußt (Tabelle 1 und 2). Das Coffein regt die Wasserstoffaktivierung der Nährstoffe im Gewebe (Gewebsdonatoren) in hohen Konzentrationen leicht an und verschlechtert sie in starken Verdünnungen. Das Natrium salizylicum dagegen verkürzt die Entfärbungszeit für das Methylenblau nur in schwachen Konzentrationen, verzögert

Tabelle 1.

Skelettmuskel (Kaninchen): ohne Zusatz.

Entfärbungszeit:

Versuchsanordnung	Minuten			Differenz zum Kontrollversuch			
	Coffein	Natr. saliz.	Coffein + Natr. saliz.	Coffein	Natr. saliz.	Coffein + Natr. saliz. gefund.	Natr. saliz. theor.
Kontrollversuch	23	22	25	±0	±0	±0	±0
1.10^{-10}	28,5	20	24,5	+24	− 9	− 2	+15
1.10^{-9}	26	20,5	23	+13	− 7	− 8	+ 6
1.10^{-8}	25	21,5	21,5	+ 9	− 2	−14	+ 7
1.10^{-7}	24,5	23	20,5	+ 7	+ 5	−18	+12
1.10^{-6}	22,5	23,5	21	− 2	+ 7	−16	+ 5
1.10^{-5}	22,5	24	22	− 2	+ 9	−12	+ 7
1.10^{-4}	21,5	25	22,5	− 6	+14	−10	+ 8
1.10^{-3}	20	27,5	24,5	−13	+25	− 2	+12

[10]) Tetenberg: Inaugural-Dissertation, Münster 1934.
[11]) Weisse: ebenda, 1932.

Tabelle 2.

Skelettmuskel (Rind): ohne Zusatz.

Entfärbungszeit:

Versuchsanordnung	Minuten			Differenz zum Kontrollversuch			
	Coffein	Natr. saliz.	Coffein + Natr. saliz.	Coffein	Natr. saliz.	Coffein + Natr. saliz. gefund.	Natr. saliz. theor.
Kontrollversuch	33,5	37	38	+—0	+—0	+—0	+—0
1.10^{-10}	36,5	35,5	37	+ 9	— 4	— 2	+ 5
1.10^{-9}	35,5	36	35	+ 6	— 3	— 8	+ 3
1.10^{-8}	35	38	33,5	+ 5	+ 3	—12	+ 8
1.10^{-7}	34	38,5	31,5	+ 2	+ 4	—17	+ 6
1.10^{-6}	33,5	40	31	+—0	+ 8	—19	+ 8
1.10^{-5}	31,5	41,5	33	— 6	+12	—13	+ 6
1.10^{-4}	29,5	42,5	37,5	—12	+15	— 1	+ 3
1.10^{-3}	28,5	43,5	41	—15	+17	+ 8	+ 2

sie dagegen in hohen Gaben. Die Förderungswirkungen sind nur geringfügig (rund 10 %). Beim Zusammenwirken von Coffein und Natrium salizylicum müßten bei additiver Wirkung der Gifte die Dehydrierungsvorgänge herabgesetzt sein. Sie sind aber in allen Fällen besonders stark bei den mittleren Konzentrationen 10^{-7} und 10^{-6} beträchtlich gefördert worden. Das Coffein hat also die hemmenden Einflüsse des Natrium salizylats ausgeschaltet und umgekehrt. Es sei hier besonders darauf hingewiesen, daß die Dehydrierungsvorgänge auch dann stark beschleunigt verlaufen, wenn beide Verbindungen für sich die Dehydrierungsvorgänge verlangsamen. Das ist der Fall bei den Konzentrationen 1.10^{-7}. Es handelt sich in unseren Versuchen weder um einen Antagonismus noch Synergismus der Giftwirkungen. Es tritt vielmehr eine überraschende Gesamtwirkung auf, wie sie nicht aus den Einzelvorgängen vorausgesehen werden kann. Die Ergebnisse, die mit der Muskulatur von Kaninchen und Rind erzielt wurden, decken sich vollkommen.

Versuchsserie II.

Verbessert man die Abbaubedingung der in jedem Gewebe vorhandenen Milchsäure durch Natriumlaktatzusatz, so wird das Wirkungsbild der beiden Gifte gegenüber den Versuchen ohne Laktatzusatz verschoben, wie aus den Tabellen 3 und 4 hervor-

geht. Das Coffein regt in starken Verdünnungen die Dehydrierung der Milchsäure an und hemmt sie in stärkeren Konzentrationen. Der Laktatabbau ist im Kaninchenmuskel mehr angeregt als im Rindmuskel. Die Hemmungen bei den einzelnen Konzentrationen sind annähernd gleich. Das Natriumsalizylat hemmt die Milchsäureverwertung besonders in schwachen Konzentrationen, fördert sie dagegen, wenn auch nicht sehr erheblich, in höheren Konzentrationen. Die Kombinationswirkung beider Stoffe besteht im Rindmuskel in einem stark angeregten Laktatabbau mit einem scharfen Optimum bei einer Konzentration von 1.10^{-7}. Die Dehydrierung der Milchsäure ist hier um 20 % gefördert. Die Einzelwirkungen, die beide eine Hemmung der Milchsäuredehydrierung anzeigen, hätten eine Verzögerung der Methylenblauentfärbung erwarten lassen. (+ 13 %). Das Natrium salizylicum hat in höheren Konzentrationen die hemmenden Einflüsse des Coffeins restlos ausgeschaltet. Kaninchenmuskulatur spricht anders auf das Zusammenwirken der beiden Stoffe an. Es gelingt nicht, die rechnerisch zu erwartende Verschlechterung des Laktatabbaus durch die Kombination der beiden Verbindungen aufzuheben. In höheren Konzentrationen schlägt die Coffeinwirkung durch, in starken Verdünnungen die Salizylatwirkung, die beide in einer Verzögerung des Laktatabbaus ihren Ausdruck finden. Lediglich bei den Konzentrationen 1.10^{-7}, die die Dehydrierung der Milchsäure im Rindmuskel besonders stark aktivieren, wird die Wirkung aufgehoben.

Tabelle 3.

Skelettmuskel (Kaninchen): Laktatzusatz.

Entfärbungszeit:

Versuchsanordnung	Minuten			Differenz zum Kontrollversuch			
	Coffein	Natr. saliz.	Coffein + Natr. saliz.	Coffein	Natr. saliz.	Coffein + Natr. saliz. gefund.	Natr. saliz. theor.
Kontrollversuch	26	24	25	+—0	+—0	+—0	+—0
1.10^{-10}	22,5	28,5	29,5	—14	+19	+18	+ 5
1.10^{-9}	23,5	27	29	—10	+13	+16	+ 3
1.10^{-8}	24	26	27,5	— 8	+ 9	+10	+ 1
1.10^{-7}	26,5	26	26,5	+ 2	+ 9	+ 6	+11
1.10^{-6}	29	26	28	+12	+ 9	+12	+21
1.10^{-5}	30,5	24,5	28,5	+18	+ 2	+14	+20
1.10^{-4}	32,5	24	30	+25	+—0	+20	+25
1.10^{-3}	34,5	23	32	+33	— 4	+28	+29

Tabelle 4.

Skelettmuskel (Rind): Laktatzusatz.

Entfärbungszeit:

Versuchs-anordnung	Minuten			Differenz zum Kontrollversuch			
	Coffein	Natr. saliz.	Coffein + Natr. saliz.	Coffein	Natr. saliz.	Coffein + Natr. saliz. gefund.	theor.
Kontroll-versuch	36,5	37	40	+—0	+—0	+—0	+—0
1.10^{-10}	35,5	41	40	— 2	+11	+—0	+ 9
1.10^{-9}	36	40,5	38,5	— 1	+10	— 4	+ 9
1.10^{-8}	37	39,5	34,5	+ 1	+ 7	—14	+ 8
1.10^{-7}	39,5	39	32	+ 8	+ 5	—20	+13
1.10^{-6}	41	37,5	32,5	+15	+ 2	—19	+17
1.10^{-5}	43,5	36	36	+19	— 3	—10	+16
1.10^{-4}	46,5	35	38,5	+27	— 5	— 4	+22
1.10^{-3}	49,5	34	41,5	+36	— 8	+ 4	+28

Versuchsserie III.

Der Glykogenabbau wird durch die beiden Gifte in derselben Weise beeinflußt wie die Dehydrierungsvorgänge im Muskel ohne Glykogenzusatz: Hemmung durch Coffein in starken Verdünnungen, Förderung in hohen Konzentrationen, durch Salizylat entgegengesetzte Wirkung. Als Additionswirkung müßte eine Hemmung des Glykogenabbaus sich ergeben, statt dessen sehen wir in einem Konzentrationsbereich von 1.10^{-8} — 1.10^{-3} Wirkungslosigkeit, ja sogar bei einzelnen Konzentrationen eine leichte Förderungswirkung. In starken Verdünnungen überwiegt die Coffeinhemmung. (Tabelle 5 u. 6).

Versuchsserie IV.

Auf die Dehydrierungsvorgänge in der Leber wirken Coffein und Natrium salizylicum in starken Verdünnungen beschleunigend und in höheren Konzentrationen verlangsamend, und zwar beide um den gleichen Betrag (Tabelle 7). Bei additiver Wirkung müßte eine Verstärkung im hemmenden oder fördernden Sinne auftreten. Die Gesamtwirkung ist jedoch recht eigenartig. Das Coffein macht den Salizylateinfluß unwirksam, obgleich beide Gifte in derselben Richtung arbeiten. In mittleren Konzentrationen 1.10^{-8} — 1.10^{-6} verlaufen die Dehydrierungsvorgänge in der Leber merklich schneller.

Tabelle 5.

Skelettmuskel (Kaninchen): Glykogenzusatz.

Entfärbungszeit:

Versuchsanordnung	Minuten			Differenz zum Kontrollversuch			
	Coffein	Natr. saliz.	Coffein + Natr. saliz.	Coffein	Natr. saliz.	Coffein + Natr. saliz. gefund.	Natr. saliz. theor.
Kontrollversuch	32	38	41	+—0	+—0	+—0	+—0
1.10^{-10}	37,5	36,5	51	+17	— 4	+24	+13
1.10^{-9}	35	36,5	47,5	+ 9	— 4	+16	+ 5
1.10^{-8}	34	38	42,5	+ 6	+—0	+ 4	+ 6
1.10^{-7}	33,5	38,5	42	+ 5	+ 1	+ 2	+ 6
1.10^{-6}	33	40	39,5	+ 3	+ 5	— 3	+ 8
1.10^{-5}	32	41,5	37,5	+—0	+ 9	— 8	+ 9
1.10^{-4}	32	43,5	38,5	+—0	+15	— 6	+15
1.10^{-3}	31,5	44,5	41,5	— 2	+17	+ 1	+15

Tabelle 6.

Skelettmuskel (Rind): Glykogenzusatz.

Entfärbungszeit:

Versuchsanordnung	Minuten			Differenz zum Kontrollversuch			
	Coffein	Natr. saliz.	Coffein + Natr. saliz.	Coffein	Natr. saliz.	Coffein + Natr. saliz. gefund.	Natr. saliz. theor.
Kontrollversuch	45	44	49	+—0	+—0	+—0	+—0
1.10^{-10}	55	42	57	+22	— 5	+16	+17
1.10^{-9}	53,5	42,5	55,5	+19	— 3	+13	+16
1.10^{-8}	52	43,5	53,5	+16	— 1	+ 9	+15
1.10^{-7}	50,5	45,5	50,5	+12	+ 3	+ 3	+15
1.10^{-6}	50	47,5	47'5	+11	+ 8	— 3	+19
1.10^{-5}	49	48	46,5	+ 9	+ 9	— 5	+18
1.10^{-4}	47,5	49,5	49,5	+ 6	+13	+ 1	+19
1.10^{-3}	45	50,5	53	+—0	+15	+ 8	+15

Versuchsserie V.

Der Glukoseabbau durch Herzmuskelgewebe (Tabelle 8) verläuft unter Coffein mit zunehmender Konzentration schneller, durch Salizylat hingegen langsamer. Beim Salizylat zeigt sich

Tabelle 7.
Leber (Kaninchen): ohne Zusatz.

Entfärbungszeit:

Versuchsanordnung	Minuten			Differenz zum Kontrollversuch			
	Coffein	Natr. saliz.	Coffein + Natr. saliz.	Coffein	Natr. saliz.	Coffein + Natr. saliz. gefund.	Natr. saliz. theor.
Kontrollversuch	34	33	35	±0	±0	±0	±0
1.10^{-10}	31,5	30	37,5	− 7	−10	+ 7	−17
1.10^{-9}	32,5	30,5	35,5	− 5	− 8	+ 2	−13
1.10^{-8}	33	32,5	32	− 3	− 2	− 8	− 5
1.10^{-7}	35	35	30,5	+ 3	+ 6	−13	+ 9
1.10^{-6}	36,5	35	31	+ 7	+ 6	−11	+13
1.10^{-5}	37	37,5	33,5	+ 9	+14	− 4	+23
1.10^{-4}	39,5	39,5	35,5	+16	+20	+ 2	+36
1.10^{-3}	41,5	41	37,5	+22	+24	+ 7	+46

recht deutlich eine entgegengesetzte Wirkung durch kleine und große Gaben. Der Indifferenzpunkt liegt bei der Konzentration 1.10^{-6}, ansteigende Konzentrationen hemmen, aufsteigende Verdünnungen fördern den Glukoseabbau. Beim Zusammenwirken beider Gifte ist besonders in mittleren Gaben der Zuckerabbau stark gefördert, überhaupt hätte sich bei Summation der Wirkung ein verbesserter Glukoseabbau ableiten lassen.

Tabelle 8.
Herz (Rind): Glukosezusatz.

Entfärbungszeit:

Versuchsanordnung	Minuten			Differenz zum Kontrollversuch			
	Coffein	Natr. saliz.	Coffein + Natr. saliz.	Coffein	Natr. saliz.	Coffein + Natr. saliz. gefund.	Natr. saliz. theor.
Kontrollversuch	10	10,5	10	±0	±0	±0	±0
1.10^{-10}	11	8	12,5	+10	−23	+25	−13
1.10^{-9}	9,5	9	11	− 5	−15	+10	−20
1.10^{-8}	9,5	9,5	9	− 5	− 6	−10	−11
1.10^{-7}	9	10	7,5	−10	− 6	−25	−14
1.10^{-6}	8,5	10,5	6,5	−15	±0	−35	−15
1.10^{-5}	8	11,5	8	−20	+ 9	−20	−11
1.10^{-4}	7,5	12	9	−25	+14	−10	−11
1.10^{-3}	7,5	14	11	−25	+33	+10	+ 8

Versuchsserie VI.

(Tabelle 9 u. 10).

Die Coffeinwirkung auf den Glukoseabbau durch Hirngewebe, der auf anderen Abbauwegen verläuft als durch Herzmuskelgewebe, ergibt in beiden Organen die gleiche Wirkungskurve. Die Salizylatkurve im Herz und Hirn ist gleichfalls qualitativ gleich. Der Unterschied besteht vor allem in der Höhe des Indifferenzpunktes, der beim Herzmuskel bei einer Konzentration von 1.10^{-6} liegt, im Hirngewebe dagegen bei 1.10^{-9}. So kommt es denn, daß niedrige Konzentrationen von Salizylat auf den Zuckerabbau durch Herzmuskel fördernd, durch Hirngewebe dagegen bereits hemmend einwirken. Bei gleichzeitigem Zusatz von Coffein und Salizylat tritt in stärkeren Verdünnungen eine leichte Verbesserung des Zukkerabbaus ein, höhere Konzentrationen sind beim Hirn vom Schwein wirkungslos. Beim Hirn vom Rind hat das Coffein die hemmenden Einflüsse des Salizylats wohl abgeschwächt, aber nicht aufgehoben. Eine überraschende Gesamtwirkung wie in den übrigen Organen findet sich beim Zuckerabbau durch Hirngewebe nicht. Es handelt sich vielmehr in allen Fällen nur um eine Abschwächung der Wirkung des einen Stoffes durch den anderen, wobei aber niemals der Summationswert sich einstellt.

Tabelle 9.

Hirn (Rind): Glukosezusatz.

Entfärbungszeit:

Versuchsanordnung	Minuten			Differenz zum Kontrollversuch			
	Coffein	Natr. saliz.	Coffein + Natr. saliz.	Coffein	Natr. saliz.	Coffein + Natr. saliz gefund.	Natr. saliz theor.
Kontrollversuch	43,5	56	48,5	±0	±0	±0	±0
1.10^{-10}	43,5	58,5	48,5	±0	+ 5	±0	+ 5
1.10^{-9}	41	59,5	47	− 6	+ 6	− 3	±0
1.10^{-8}	39,5	60	46	− 9	+ 7	− 5	− 2
1.10^{-7}	37	63	50,5	+ 5	+12	+ 4	− 3
1.10^{-6}	36	65	53	−17	+16	+ 9	− 1
1.10^{-5}	34	67,5	55	−22	+20	+13	− 2
1.10^{-4}	31,5	69	56,5	−28	+23	+16	− 5
1.10^{-3}	30	70,5	58	−31	+26	+19	− 5

Tabelle 10.

Hirn (Schwein): Glukosezusatz.

Entfärbungszeit:

Versuchsanordnung	Minuten			Differenz zum Kontrollversuch			
	Coffein	Natr. saliz.	Coffein + Natr. saliz.	Coffein	Natr. saliz.	Coffein + Natr. saliz. gefund.	Natr. saliz. theor.
Kontrollversuch	64,5	33,5	64	±0	±0	±0	±0
1.10^{-10}	71	30,5	61	+10	− 9	− 5	+ 1
1.10^{-9}	67,5	33,5	59	+ 5	±0	− 8	+ 5
1.10^{-8}	62	39,5	56,5	− 4	+18	−11	+14
1.10^{-7}	59,5	43	61	− 8	+28	− 5	+20
1.10^{-6}	57,5	48,5	63,5	−11	+45	− 1	+34
1.10^{-5}	54,5	51,5	65,5	−15	+54	+ 2	+39
1.10^{-4}	51	53,5	67	−21	+60	+ 5	+39
1.10^{-3}	48,5	55,5	68,5	−25	+66	+ 7	+41

Versuchsserie VII.

Tabelle 11 und 12.

Die Untersuchung des Dehydrierungsvermögens von ausgewaschener Skelettmuskulatur ist insofern besonders eindeutig, weil lediglich der Abbau der zugesetzten Verbindungen zur Untersuchung kommt. Störende Nebenreaktionen können nicht auftreten, weil alle Nährstoffe des Gewebes durch das Auswaschen mit Wasser beseitigt sind. Als Wasserstoffdonatoren kommen für diese Versuche von leicht zugänglichen Verbindungen nur die Bernsteinsäure, Hexosediphosphorsäure und Glyzerinphosphorsäure infrage.

Die Dehydrierung der Bernsteinsäure durch die Succinodehydrase wird durch Coffein besonders in starken Verdünnungen sehr stark verzögert, desgleichen auch durch Natrium salizylicum in höheren Konzentrationen. Niedere Gaben von Salizylat regen die Bernsteinsäuredehydrase in ihrer Tätigkeit an. Die Hemmungswirkung der beiden Gifte wird durch mittlere Konzentrationen (1.10^{-7} — 1.10^{-6}) bei gleichzeitigem Zusatz vollkommen aufgehoben. In starken Verdünnungen überwiegt die Hemmungswirkung des Coffeins, in höheren Konzentrationen die des Salizylats. Als Beispiel für die Entgiftung des Coffeins durch

Salizylat sei die Wirkung der Konzentration 10^{-6} der Tabelle 11 angeführt. Coffein hat hier die Entfärbungszeit um 23 % verlängert, Salizylat um 24 %, sodaß bei einer Summierung der Wirkung 47 % Hemmung sich ergeben müßten. Diese beträgt aber nur 4 %, was praktisch einer gegenseitigen Entgiftung gleichkommt.

Tabelle 11.

Ausgewaschener Muskel (Kaninchen): Bernsteinsäure.

Entfärbungszeit:

Versuchsanordnung	Minuten			Differenz zum Kontrollversuch			
	Coffein	Natr. saliz.	Coffein + Natr. saliz.	Coffein	Natr. saliz.	Coffein — gefund.	Natr. saliz. theor.
Kontrollversuch	35	36	35,5	±0	±0	±0	±0
1.10^{-10}	53	34,5	49,5	+51	— 4	+40	+47
1.10^{-9}	50,5	35	42	+44	— 3	+18	+41
1.10^{-8}	46,5	38	39	+33	+ 6	+10	+39
1.10^{-7}	44	40,5	36,5	+26	+12	+ 3	+38
1.10^{-6}	43	44,5	37	+23	+24	+ 4	+47
1.10^{-5}	40,5	46	40,5	+16	+28	+14	+44
1.10^{-4}	38	48	45	+ 9	+33	+27	+42
1.10^{-3}	37,5	49,5	52	+ 7	+38	+46	+45

Tabelle 12.

Ausgewaschener Muskel (Rind): Bernsteinsäure.

Entfärbungszeit:

Versuchsanordnung	Minuten			Differenz zum Kontrollversuch			
	Coffein	Natr. saliz.	Coffein + Natr. saliz.	Coffein	Natr. saliz.	Coffein — gefund.	Natr. saliz. theor.
Kontrollversuch	48	50	45	±0	±0	±0	±0
1.10^{-10}	59	46,5	57,5	+23	— 7	+28	+16
1.10^{-9}	56,5	47	54	+18	— 6	+20	+12
1.10^{-8}	55,5	50	49,5	+16	±0	+10	+16
1.10^{-7}	54,5	51	46	+14	+ 2	+ 2	+16
1.10^{-6}	53,5	54	46	+11	+ 8	+ 2	+19
1.10^{-5}	51	56	48,5	+ 6	+12	— 8	+18
1.10^{-4}	49,5	57,5	52,5	+ 3	+15	+17	+18
1.10^{-3}	47	59	57	— 2	+18	+27	+16

Versuchsserie VIII.

(Tabelle 13 u. 14)

Die gleichzeitige Einwirkung beider Stoffe führt in höchsten und niedrigsten Konzentrationen zu einer Verzögerung der Entfärbung, in den mittleren Konzentrationen ist sie wirkungslos, oder es tritt eine leichte Beschleunigung ein. Die Verzögerung bei gleichzeitiger Einwirkung ist deshalb bemerkenswert, weil bei einer Additionswirkung gerade eine erhebliche Beschleunigung zu erwarten gewesen wäre.

Tabelle 13.

Ausgewaschener Muskel (Kaninchen): Hexosediphosphorsäure.

Entfärbungszeit:

Versuchsanordnung	Minuten			Differenz zum Kontrollversuch			
	Coffein	Natr. saliz.	Coffein + Natr. saliz.	Coffein	Natr. saliz.	Coffein + Natr. saliz. gefund.	Natr. saliz. theor.
Kontrollversuch	78	79	81	+—0	+—0	+—0	+—0
1.10^{-10}	76	72	88	— 2	— 9	+ 9	—11
1.10^{-9}	74,5	74	86,5	— 5	— 6	+ 7	—11
1.10^{-8}	74	74,5	84	— 5	— 6	+ 4	—11
1.10^{-7}	73	75	81,5	— 7	— 5	+ 1	—12
1.10^{-6}	71	77	79	— 9	— 2	— 3	—11
1.10^{-5}	70,5	78 5	81	—10	— 1	+—0	—11
1.10^{-4}	70	79	83,5	—10	+—0	+ 3	—10
1.10^{-3}	69	81	87	—11	+ 3	+ 8	— 8

Versuchsserie IX.

(Tabelle 15 u. 16)

Das Coffein verzögert in starken Verdünnungen erheblich die Dehydrierung der Glyzerinphosphorsäure. Bei zunehmender Konzentration nimmt diese Wirkung ab, und von 10^{-5} an aufwärts bis 10^{-3} wird die Entfärbungszeit verkürzt. Die Natriumsalizylatwirkung verläuft umgekehrt. Eine Verkürzung der Entfärbungszeit liegt bei den stärksten Verdünnungen und der In-

Tabelle 14.

Ausgewaschener Muskel (Rind): Hexosediphosphorsäure.

Entfärbungszeit:

Versuchsanordnung	Minuten			Differenz zum Kontrollversuch			
	Coffein	Natr. saliz.	Coffein + Natr. saliz.	Coffein	Natr. saliz.	Coffein + gefund.	Natr. saliz. theor.
Kontrollversuch	50	52	54	±0	±0	±0	±0
1.10^{-10}	53	43	60	+ 6	−17	+11	−11
1.10^{-9}	52	45	59	+ 4	−13	+ 9	− 9
1.10^{-8}	50.5	47,5	57	+ 1	− 8	+ 6	− 7
1.10^{-7}	49	49	52,5	− 2	− 5	− 3	− 7
1.10^{-6}	47,5	51	50	− 5	− 2	− 7	− 7
1.10^{-5}	47	51,5	52	− 6	− 1	− 4	− 7
1.10^{-4}	45	52.5	60	−10	+ 1	+11	− 9
1.10^{-3}	44	54	63	−12	+ 4	+17	− 8

Tabelle 15.

Ausgewaschener Muskel (Kaninchen): Glyzerinphosphorsäure.

Entfärbungszeit:

Versuchsanordnung	Minuten			Differenz zum Kontrollversuch			
	Coffein	Natr. saliz.	Coffein + Natr. saliz.	Coffein	Natr. saliz.	Coffein + gefund.	Natr. saliz. theor.
Kontrollversuch	20	19	21	±0	±0	±0	±0
1.10^{-10}	25,5	17,5	25	+27	− 8	+19	+19
1.10^{-9}	24	19	23	+20	±0	+10	+20
1.10^{-8}	24	20	22	+20	+ 5	+ 5	+25
1.10^{-7}	22,5	21,5	20.5	+13	+ 8	− 2	+21
1.10^{-6}	22	22	18,5	+10	+16	−12	+26
1.10^{-5}	19,5	23,5	19,5	− 3	+24	− 7	+21
1.10^{-4}	19	24	21	− 5	+26	±0	+21
1.10^{-3}	18	25	24	−10	+31	+14	+21

differenzpunkt bei 10^{-9}. Mit ansteigender Konzentration tritt zunehmend Hemmung der Dehydrierung ein. Die gleichzeitige Einwirkung beider Stoffe zeigt eine ganz andere Abhängigkeit von den Konzentrationen. Stärkste Verdünnungen, höchste Konzen-

trationen zeigen Hemmungswirkung, mittlere Konzentrationsbereiche beschleunigen die Dehydrierung der Glyzerinphosphorsäure am Kaninchenmuskel und sind am Rindmuskel wirkungslos.

Tabelle 16.

Ausgewaschener Muskel (Rind): Glyzerinphoshorsäure.

Entfärbungszeit:

Versuchsanordnung	Minuten			Differenz zum Kontrollversuch			
	Coffein	Natr. saliz.	Coffein + Natr. saliz.	Coffein	Natr. saliz.	Coffein + Natr. saliz. gefund.	Natr. saliz. theor.
Kontrollversuch	45	44	46	+—0	+—0	+—0	+—0
1.10^{-10}	53	43	51	+18	— 2	+11	+16
1.10^{-9}	52,5	43	50,5	+17	— 2	+10	+15
1.10^{-8}	51	44,5	48,5	+13	+ 1	+ 6	+14
1.10^{-7}	50,5	46,5	46,5	+12	+ 6	+ 1	+18
1.10^{-6}	49	48	44,5	+ 9	+ 9	— 3	+18
1.10^{-5}	48 5	48	46	+ 8	+ 9	+—0	+17
1.10^{-4}	47,5	51,5	47,5	+ 6	+17	+ 3	+23
1.10^{-3}	45	52,5	49,5	+—0	+19	+ 8	+19

Zusammenfassung.

Beim Zusammenwirken von Coffein und Natriumsalizylat auf die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe tritt eine Gesamtwirkung auf, die nicht der Summe der Teilwirkungen entspricht. Das gilt besonders für die mittleren therapeutisch in Betracht kommenden Konzentrationen. Im allgemeinen regt das Coffein die Dehydrierungsvorgänge in hohen Konzentrationen an und verschlechtert sie in starken Verdünnungen. Salizylat dagegen steigert sie in schwachen Konzentrationen und hemmt sie in schwachen Verdünnungen. Ein entgegengesetztes Verhalten zeigt der Laktatabbau, desgleichen die Coffeinwirkung an der Leber. Beim Zusammenwirken von Coffein und Salizylat werden einzelne Dehydrierungsvorgänge beschleunigt. Im Uebrigen treten bei einzelnen anderen Dehydrierungsvorgängen eigenartige Konzentrationsempfindlichkeiten auf, deren Kurvenverläufe sich aus der Wirkung der beiden Komponenten nicht ableiten mußten.

Lebenslauf.

Am 18. 2. 1908 wurde ich in Recklinghausen als Sohn des Volksschullehrers Josef Wibbeke geboren. Nach Besuch der Volksschule zu Recklinghausen kam ich auf die Oberrealschule daselbst, wo ich im Jahre 1930 mein Abiturium bestand. Ich studierte Zahnmedizin in Marburg und Münster. Nach dem vierten Semester bestand ich die zahnärztliche Vorprüfung und im Frühjahr 1934 das zahnärztliche Staatsexamen.

Heinz Wibbeke.